長期餵食六味地黃丸對大鼠被動迴避學習反應之影響

謝明村 吳啓瑞 鄭頌仁 林立偉 蔡汎修
中國醫藥學院 中國藥學研究所

Running titIe:六味地黃丸對被動迴避學習反應之影響

摘 要

本研究將六味地黃丸以水進行抽取後，以被動迴避反應探討六味地黃丸對藥物誘發學習獲得障礙之作用，且併用可改變acetylcholine、serotonin等神經活性之藥物，進一步探討其作用機轉。結果顯示：六味地黃丸水抽取物《0.1 、 0.01 g/kg》連續口服二週後，對scopolamine(SCOP)及*p*-chloroamphetamine〈PCA〉誘發之學習獲得障礙均具改善作用。另於任何劑量下，六味地黃丸水抽取物不具鎮靜、鎮痛或降低運動量作用。

六味地黃丸水抽取物《0.1g/kg)連續給藥二週後，對PCA誘發學習獲得障礙之改善作用，可被5-HT1A接受器致效劑8-OH-DPAT或5-HT2接受器致效劑DOI所阻斷；而對SCOP誘發學習獲得障礙之改善作用，可部分被M- SCOP所拮抗。

綜合以上結果，顯示六味地黃丸確具改善藥物誘發學習獲得記憶障礙之作用。其作用機轉可能係經由突觸後5-HT1A接受器及5-HT2接受器降低腦內serotonin神經系統活性，亦可能經由活化周邊神經系統所致。

關鍵詞：六味地黃丸，被動迴避學習反應，scopolamine，*p*-chloroamphetamine

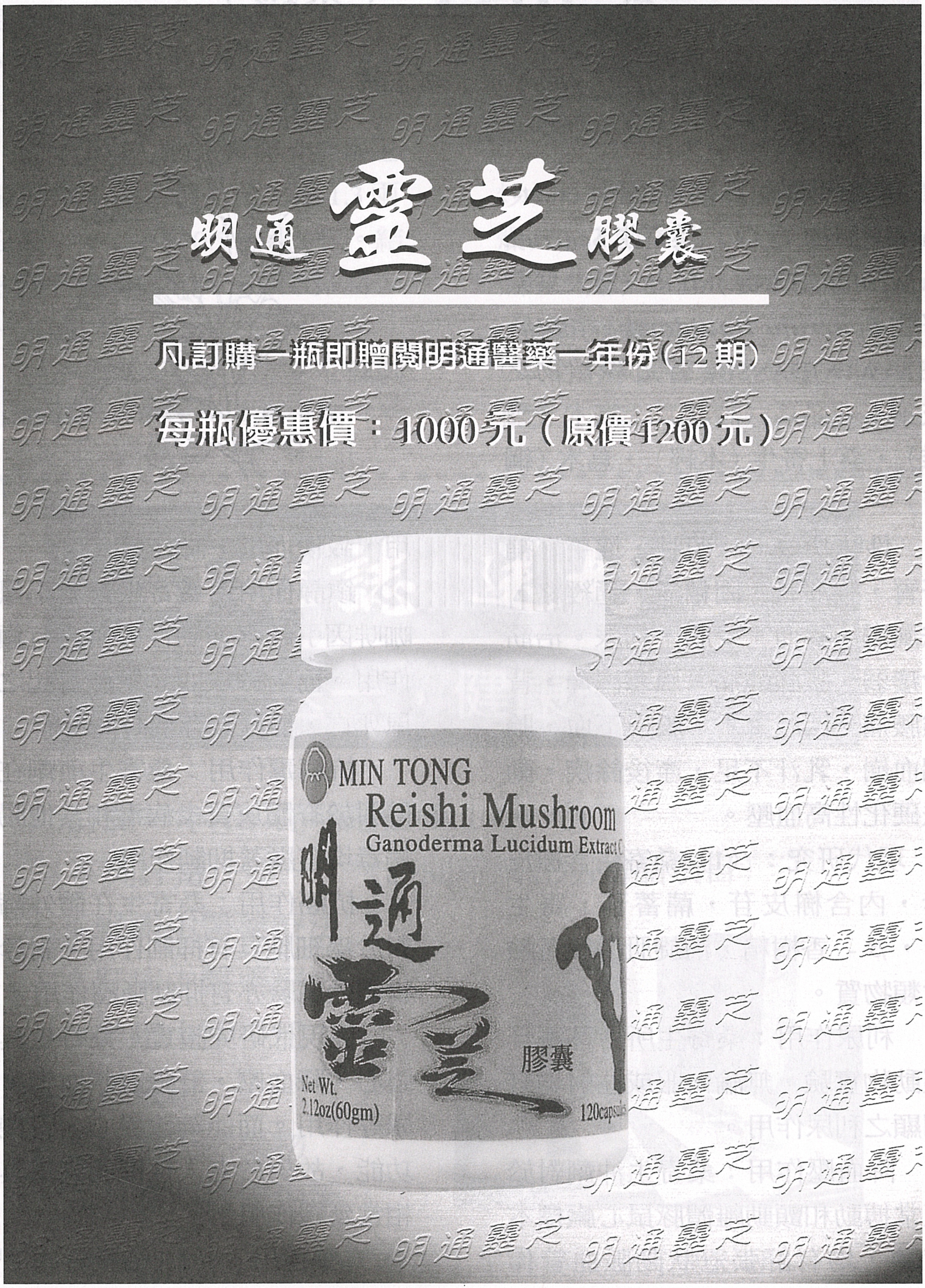
前言

老年癡呆症是一種廣泛性腦機能障礙，對人的記憶、人格、行爲和情緒均有影響，有報告指出，65歲以上，每20人中有1人；80歲以上，每5人中有1人會被老年癡呆症所困擾。因此，探討老年癡呆症之防治，實爲當今醫藥界刻不容緩之工作。癡呆症患者知覺正常，但由於不明原因引起腦部損傷，造成進行性的記憶力減退，其主要特徵是常忘記最近發生的事情，日常生活之活動量下降。目前，臨床上對於老年癡呆症之治療，大多採對症療法，主要以修復受損傷之腦組織及提高腦代謝活性爲目的，如：ergosteroid mesylate。然這些腦代

謝賦活劑於高劑量或長期服用時，會有失眠、不安及譫語惡化、心跳緩慢及姿態性低血壓等不良副作用產生。因此，尋找對學習記憶有所助益且副作用少之理想藥物，以改善老年癡呆症患者記憶力的減退，實爲目前刻不容緩的工作。

學習記憶大致可分成三個階段，即學習獲取、記憶鞏固及記憶再現。自 1971 年 Deutsh J.A．之研究報告指出，於學習後突觸後乙醯膽鹼接受器之細胞膜對乙醯膽鹼之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象；由此，確立了乙醯膽鹼神經系統在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究乙醯膽鹼神經系統之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑 arecoline 及前驅物 choline、lecithin 均可增強學習記憶，而其抑制劑 scopolamine 則有阻礙學習記憶之作用；且於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段。其次，於脊椎動物之學習行爲模式研究中，中樞 serotonin 常扮演一員向調節角色，且其完整性對學習記憶甚爲重要；PCA 爲 serotonin 釋出促進劑，其可活化中樞 serotonergic system 活性，於訓練前投與可誘發大鼠學習獲得障礙。

中醫方劑爲我國古聖先賢臨床經驗的累積，陶弘景之傷寒論最早有方劑之記載，至明．李時珍之本草綱目總共收載萬餘力，爲我國豐富的醫療資源寶庫。中醫對於老年癡呆症之臨床用藥上多以補氣寧神爲主，主以促進腦部血液流通，防止或減少腦動脈硬化及腦血栓形戚，然對於其藥理機轉則大多未見有探討。著者因此進行本研究，擬從我國豐富的方劑寶庫中找出具有促進學習記憶之中藥方劑。

腎也者，主骨生髓，生理上之主要表現有三：一是骨骼強健，體力耐久而強用：二是髓海充盈，思維敏捷，耐久而強用；三是動作靈敏。而歸腎藥約佔總體抗衰老藥之一半，在長生不老、輕身延年藥物之統計中，歸腎藥亦佔百分之六十至百分之七十；另在老年癡呆症之用藥中，亦以利濕、滋腎養陰、溫腎壯陽等歸腎藥之使用率最頻繁。因此，著者從中醫補養類方劑中選用主治「腎怯，囟開不合，神不足…」之六味地黃丸進行研究，本方由熟地黃、山茱英、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮等六味藥所組成；方中以熟地滋腎塡精爲君：山茱萸及山藥補益脾肝腎而固精爲臣：茯苓滲脾濕、澤瀉瀉腎火及丹皮瀉肝火爲佐。現代之藥理研究中已發現六味地黃丸具抗衰老及抗氧化之作用。因此，本研究擬將六味地黃丸以水抽提後，以被動迴避學習反應

來探討六味地黃丸採水粗抽物對 scopolamine 及 P-chloroamphetamine 誘發學習記憶障礙之作用及其相關機制；另因在被動迴避儀之實驗中仍受大鼠運動活性(鎮靜作用)及對電刺激引起的痛刺激反應影響(鎮痛作用)，因此本研究另輔以自發運動量及電痛閾值之測定。